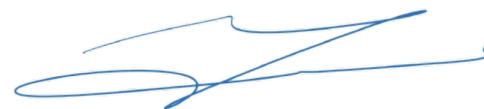


На правах рукописи



Ушенин Антон Владимирович

**Головные боли при впервые возникшем ишемическом инсульте:
клинические особенности и оптимизация их диагностики**

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, доцент

Лебедева Елена Разумовна

Официальные оппоненты:

Иванова Наталия Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, «Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующая научным отделом

Осипова Вера Валентиновна, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 21 февраля 2024 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1, и на сайте организации <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 202_ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.24
доктор медицинских наук, профессор



Зиновьева Ольга Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Инсульт занимает лидирующее место среди причин утраты трудоспособности и инвалидности (Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Чечулов П.В., 2018). Головная боль является не только важным симптомом начала заболевания, но может возникать и до его развития, проявляясь сторожевой головной болью, предупреждающей о приближении инсульта, и нередко является единственным симптомом-предиктором ишемического инсульта или кровоизлияния (Gorelick P.V., 1986). Кроме того, персистирующие головные боли отягощают состояние больных после инсульта.

Распространенность головных болей, обусловленных ишемическим инсультом, варьирует от 7,4% до 34% (Oliveira F.A.A., 2019). В Международной классификации головных болей 3 пересмотра (МКГБ-3) диагностические критерии головной боли, связанной с ишемическим инсультом, основаны в первую очередь на мнении экспертов, а не на опубликованных клинических данных, основанных на изучении этих головных болей у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом в исследованиях по типу «случай-контроль». Кроме того, не существует диагностических критериев сторожевой головной боли до развития инсульта, которые могли бы помочь в прогнозировании и предупреждении инсульта. Настоящее исследование направлено на разработку точных диагностических критериев головной боли, связанной с ишемическим инсультом, и сторожевой головной боли.

Персистирующая постинсультная головная боль — это заболевание, недавно появившееся в МКГБ. Эпидемиология и клинические особенности персистирующей головной боли после впервые возникшего ишемического инсульта не рассматривались ранее несмотря на то, что это распространенный постинсультный болевой синдром, поражающий одного из 5 пациентов с инсультом (Harriott A.M., 2020; Oliveira F.A.A., 2019; Hansen A.P., 2015). Это мучительные боли, которые плохо поддаются лечению, значительно снижают качество жизни больных и затрудняют их реабилитацию после инсульта. Проведенные ранее исследования не определяли время начала головной боли при инсульте, не анализировали предыдущие головные боли в течение года до инсульта, из-за чего невозможно точно определить их связь с инсультом, что могло привести к тому, что первичные головные боли, существовавшие до инсульта, могли быть отнесены к головным болям, связанным с инсультом (Hansen A.P., 2015). Кроме того, включение пациентов с повторными инсультами не позволяет разграничить головные боли, которые пациенты потенциально могли уже иметь после первого инсульта.

Выяснение клинических характеристик головных болей до инсульта, при инсульте, после инсульта, а также факторов, связанных с их развитием, наряду с совершенствованием диагностических критериев этих головных болей, будут способствовать улучшению их диагностики.

Цель исследования

Совершенствовать диагностику головных болей при впервые возникшем ишемическом инсульте, а также персистирующих головных болей после инсульта.

Задачи исследования

1. Установить распространенность головных болей до развития впервые возникшего ишемического инсульта, головных болей при развитии инсульта и персистирующих головных болей после инсульта.

2. Определить клинические характеристики этих головных болей: тип, вид, отличительные особенности, время развития, продолжительность и другие характеристики для совершенствования их диагностики.

3. Выявить факторы, связанные с развитием головных болей, в течение недели до развития инсульта, головных болей при развитии впервые возникшего ишемического инсульта и персистирующих головных болей после инсульта для уточнения патогенетических особенностей их развития.

4. Определить чувствительность существующих диагностических критериев головных болей, связанных с ишемическим инсультом в МКГБ-3, путем их тестирования, и в случае недостаточной чувствительности провести их коррекцию в новых диагностических критериях.

Научная новизна

Определена распространенность и клинические характеристики сторожевой головной боли до развития ишемического инсульта, дано ее определение и разработаны диагностические критерии. Показано, что новый тип головной боли и изменение характеристик предыдущей головной боли за неделю до развития ишемического инсульта представляют сторожевую головную боль. Впервые обнаружено, что у трети пациентов сторожевая головная боль сохраняется в момент развития очаговых симптомов инсульта, а ее триггером является приступ аритмии ($p = 0,04$).

Впервые показано, что к головным болям, связанным с инсультом, относится не только новый тип головной боли, но и головная боль с измененными характеристиками. Установлено, что 70 % головных болей развивались одновременно с началом инсульта.

Впервые проведен анализ существующих диагностических критериев головных болей, связанных с развитием ишемического инсульта, и установлено, что они являются малочувствительными. В результате эти критерии были изменены и разработаны критерии головных болей, связанных с впервые возникшим ишемическим инсультом с высокой чувствительностью и специфичностью. Благодаря точной оценке клинических характеристик головных болей в начале инсульта продемонстрировано, что именно мигреноподобная головная боль как новый тип головной боли превалирует при развитии инсульта.

Показано, что персистирующие головные боли после инсульта характеризуются преобладанием головных болей нового типа и среди них мигреноподобных головных болей, имеющих выраженную интенсивность и частоту приступов.

Обнаружено, что у одной трети пациентов с персистирующими головными болями развиваются лекарственно-индуцированные головные боли, связанные с избыточным использованием анальгетиков, и отмечена неэффективность триптанов для их купирования.

Показано, что головные боли при развитии инсульта статистически значимо связаны с кардиоэмболическим типом инсульта ($p = 0,002$, ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,4-4,1) и инфарктами головного мозга с размером очага > 15 мм ($p = 0,03$; 95 % ДИ 1,1-2,7). Подтверждена их связь с инсультами в вертебрально-базилярном бассейне ($p = 0,01$, ОШ 2,0; 95 % ДИ 1,2-3,5), инфарктами мозжечка ($p = 0,02$, ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,1-4,8), неврологическим статусом при поступлении менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США ($p = 0,01$, ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,2-4,9).

Выявлены факторы, связанные с персистирующей головной болью после впервые перенесенного ишемического инсульта, которые включали неврологический статус меньше 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США при поступлении (90,9 %, $p = 0,007$; ОШ 3,4; 95 % ДИ 1,4-8,6), локализацию инфаркта в мозжечке (18,2 %, $p = 0,003$; ОШ 3,0; 95 % ДИ 1,4-6,6), инсульт неустановленной этиологии (50,9 %, $p = 0,003$; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,3-4,1), недостаточный сон (29,1 %, $p = 0,009$; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,2-4,3).

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные диагностические критерии сторожевых головных болей способствуют совершенствованию их диагностики у больных с ишемическим инсультом в качестве одного из предикторов.

Новые диагностические критерии головных болей, связанные с развитием ишемического инсульта, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью, повышают точность их диагностики, что имеет важное значение для предотвращения развития персистирующих головных болей.

Выявленные клинические характеристики персистирующих головных болей после инсульта, а также факторы, связанные с их развитием, позволяют улучшить их своевременную диагностику, лечение и предотвратить развитие лекарственно-индуцированных головных болей после инсульта.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В течение одной недели до развития первого ишемического инсульта у части (14,7%) пациентов возникают сторожевые головные боли, которые включают новый вид головной боли и предыдущую головную боль с измененными характеристиками. Единственным триггером, статистически значимо связанным со сторожевой головной болью, был приступ аритмии в течение 7 дней до инсульта. Впервые разработанные диагностические критерии сторожевых головных болей показали высокую специфичность (98%) и чувствительность (100%).

2. У части (14,9 %) пациентов в течение суток первого ишемического инсульта возникают головные боли, связанные с инсультом, к которым относится не только новый тип головной боли, но и головная боль с измененными характеристиками. Следующие факторы связаны с их развитием: кардиоэмболический инсульт, инфаркт головного мозга > 15 мм, инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне, инфаркт мозжечка, неврологический дефицит менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США при поступлении. Существующие диагностические критерии головных болей, связанных с ишемическим инсультом, обладают недостаточной чувствительностью (60 %). Разработанные новые диагностические критерии показали высокую чувствительность (100 %) и специфичность (97 %).

3. После ишемического инсульта у части (10,4 %) пациентов развиваются персистирующие головные боли. Они характеризуются преобладанием головных болей нового типа и среди них мигреноподобных головных болей, при этом у трети пациентов возникают лекарственно-индуцированные головные боли. Факторы, связанные с персистирующей головной болью после первого ишемического инсульта: неврологический дефицит менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США при поступлении, локализация инфаркта в мозжечке, инсульт неустановленной этиологии, недостаточный сон.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов обусловлена достаточным размером выборок пациентов, включенных в исследование, выполнением работы согласно цели и задачам, использованием актуальных методов диагностики и лечения, подтверждена проверкой первичной документации. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам.

Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Результаты исследования научно обоснованы.

Материалы диссертации доложены на конференциях: 16 Европейском конгрессе по головным болям (г. Вена, Австрия, 7-10 декабря 2022); конференции «Неврологические чтения в Перми 2022» — 3 место (г. Пермь, 27-29 октября 2022); 8 Конгрессе Европейской академии неврологии (г. Вена, Австрия, 25-28 июня 2022); конкурсе молодых учёных в рамках XVIII Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» — 1 место (г. Москва, 10-12 февраля 2022 г.); 13 Всемирном конгрессе по инсульту (онлайн, 28-29 октября 2021); XXV Всемирном конгрессе по неврологии (онлайн, 4-7 октября, 2021); 7 конгрессе Европейской академии неврологии (онлайн, 19-22 июня 2021); Международном конгрессе по головным болям (онлайн, 8-12 сентября 2021); 7 Европейской конференции по инсульту (онлайн, 1-3 сентября 2021); Международном симпозиуме по мигрени (онлайн, 3-9 октября 2020); 14 конгрессе Европейской федерации головных болей (онлайн, 29 июня – 02 июля 2020); 6 конгрессе Европейской академии неврологии (онлайн, 23.05-26.05.2020); XVI Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (г. Москва, 27-29 февраля 2020 г.).

Апробация диссертации была проведена на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от 26.06.2023).

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику неврологических отделений и отделения приёмного покоя ООО МО «Новая больница» г. Екатеринбург, в государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №40 город Екатеринбург», в работу врачей «Центральной медико-санитарной части №31» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУЗ ЦМСЧ№31 ФМБА России), работу врачей неврологов ООО Международного медицинского центра «Европа-Азия». Собственные данные внедрены в образовательные программы вузовской подготовки, до- и последипломного обучения врачей на кафедре госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По теме работы опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи — в журналах, индексируемых в реферативной базе данных «Скопус», 2 статьи — включенных в перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / перечень ВАК при Минобрнауки России, и 1 тезис.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 151 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 4 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 269 источников, из них 62 — отечественные авторы, 207 — зарубежные. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 21 таблицей.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клиническая часть исследования выполнена на базе медицинского объединения «Новая больница» и Международного медицинского центра «Европа-Азия» г. Екатеринбурга под руководством доктора медицинских наук Лебедевой Елены Разумовны, профессора кафедры госпитальной терапии и скорой медицинской помощи (заведующий кафедрой — д.м.н., проф. А.А. Попов) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор — д.м.н., проф., академик РАН О.П. Ковтун). В руководстве исследований, касающихся диагностических критериев головных болей при инсульте, участвовал основатель Международной классификации головных болей, профессор университета Копенгагена, почетный профессор Уральского государственного медицинского университета Ес Олесен (Jes Olesen). Набор больных осуществлялся с марта 2014 года по декабрь 2016, а в последующем было осуществлено динамическое наблюдение за больными в течение не менее года после инсульта с периодом опроса и осмотра в 3,6 и 12 месяцев.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией и было одобрено медицинским этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 21 февраля 2014 года). Все респонденты были информированы о цели исследования и подписали письменное информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты в возрасте 18 лет и старше с впервые возникшим ишемическим инсультом с очагом инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с диффузионно-взвешенными изображениями (ДВИ) или компьютерной томографии (КТ).

2. Пациент согласен на проведение интервью, дополнительных исследований и последующего наблюдения в течение всего времени исследования.

3. Пациент подписал письменное информированное согласие на возможность проведения клинических наблюдений в соответствии с Конституцией Российской Федерации и на основании Федерального Закона № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Критерии исключения из исследования:

1. Нарушения сознания, памяти и речи, препятствующие проведению интервью, отсутствие ишемических повреждений на МРТ с ДВИ или КТ головного мозга.

2. Пациент имел в анамнезе транзиторную ишемическую атаку, инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, аневризму мозговых артерий, внутримозговое кровоизлияние, опухоль головного мозга, любое оперативное вмешательство на головном мозге и другие серьёзные неврологические заболевания (черепно-мозговые травмы, рассеянный склероз, эпилепсия, энцефалит, менингит и др.).

3. Пациент не может дать четкого описания головных болей в анамнезе и на момент обследования.

4. Пациент имеет противопоказания к дополнительным методам исследования.

5. Отказ от участия в исследовании: пациент на любом этапе может прекратить свое участие по любой причине.

Необходимо отметить, что некоторые пациенты ($n = 60$) имели более одного критерия исключения. На основании критериев включения и исключения в исследование было включено 550 пациентов с ишемическим инсультом, из них 298 мужчин и 252 женщины, средний возраст мужчин — $60,8 \pm 10,6$ года, женщин — $65,8 \pm 11,7$ года, 469 пациентам было проведено магнитно-резонансная томография (МРТ) с диффузионно-взвешенными изображениями и 81 выполнена компьютерная томография.



Рисунок 1 — Формирование основной группы пациентов, включенных в исследование

Контрольную группу составили пациенты, поступавшие в приемное отделение в неотложном порядке, параллельно основной группе, без острого неврологического дефицита и не имеющие в настоящее время и в анамнезе инсультов, транзиторных ишемических атак, опухоли головного мозга, любого оперативного вмешательства на головном мозге и других серьёзных неврологических заболеваний (черепно-мозговые травмы, рассеянный склероз, эпилепсия, энцефалит, менингит и др.). Были включены пациенты без нарушений речи и памяти, которые могли охарактеризовать головные боли в анамнезе и на момент обследования.

Контрольная группа включала 192 пациента (из них 64 % женщины, средний возраст — $58,7 \pm 12,4$ года). Средний возраст пациентов с инсультом и пациентов контрольной группы статистически значимо не отличался (63,1 и 58,7 года соответственно), возрастной диапазон пациентов обеих групп был примерно одинаков (25-89 лет в исследуемой группе и 26-87 в контрольной группе).

Пациенты контрольной группы поступали в приемный покой со следующими диагнозами: люмбаго или остеохондроз поясничного отдела позвоночника ($n = 99$), панкреатит ($n = 62$), язва желудочно-кишечного тракта ($n = 7$), укусы клеща ($n = 14$), синдром раздраженного кишечника ($n = 2$), пароксизмальное доброкачественное позиционное головокружение ($n = 2$), артрит ($n = 5$), аллергическая реакция ($n = 1$).

Пациенты основной и контрольной групп включались в исследование проспективно с заполнением стандартных индивидуальных регистрационных опросников (разработаны проф. Лебедевой Е.Р. и проф. Jes Olesen) во время проведения опроса пациента врачом-неврологом при поступлении в приемный покой. При этом регистрировались следующие головные боли у больных с инсультом: головная боль в течение 7 дней до инсульта, в день инсульта и головные боли в течение года до инсульта (мигрень с аурой и без ауры, головная боль напряжения, кластерная головная боль). Пациента спрашивали о наличии и точной дате возникновения каких-либо головных болей в течение 7 дней до инсульта и времени развития головной боли при возникновении инсульта, это сопоставлялось со временем развития инсульта. Семидневный период до развития инсульта был взят в связи с тем, чтобы пациенту было легче вспомнить все характеристики головной боли до инсульта. Пациентов просили охарактеризовать головную боль: локализацию, сторону боли, частоту, наличие головной боли, достигающей максимальной интенсивности в течение 1 минуты, продолжительность головной боли, характер боли (давящая, пульсирующая), интенсивность боли (легкая, средняя, сильная), усиление боли при физической нагрузке, наличие ауры и её характеристики, сопутствующие симптомы, эффект препаратов для купирования головной боли, название препаратов, частоту их применения.

Такой же опрос проводился у пациентов контрольной группы о головных болях, возникающих в течение одного года и в течение 7 дней до поступления в приемный покой, а также в день поступления. Во время опроса уточнялись дата и время начала любой головной боли. После опроса сравнивались характеристики головных болей, возникающих за год до инсульта, с характеристиками головных болей в течение 7 дней до инсульта и во время инсульта и делались выводы об изменении характера головных болей или появлении головной боли нового вида. Аналогичный анализ проведен в контрольной группе, где сравнивались характеристики головных болей за 1 неделю до поступления в приемное отделение и в день поступления с головными болями в течение года до этого. При выявлении изменений характеристик головных болей проводилась детализация возникших изменений в отношении частоты головных болей, интенсивности, сопровождающих симптомов (тошнота, рвота, фото- и фонофобия), появления усиления боли на фоне обычной физической активности, отсутствие эффекта от обезболивающих и др. Фиксировались дата и время, когда произошли эти изменения, а также их продолжительность.

Для оценки персистирующих головных болей были использованы стандартные полуструктурированные опросники для проведения интервью (разработаны проф. Лебедевой Е.Р. и проф. Jes Olesen) через 3 месяца после развития впервые возникшего ишемического инсульта. При этом были включены все пациенты, которые согласились на динамическое наблюдение, включая пациентов без головной боли, вызванной инсультом. Пациентов

спрашивали, имеют ли они головную боль или нет, имеет ли место та головная боль, которая развилась при развитии инсульта, просили охарактеризовать боль и выясняли все ее клинические характеристики. Если головная боль исчезала, записывали дату ее исчезновения.

Характеристики головной боли при возникновении инсульта сравнивались с головной болью, возникающей через 3 месяца. Новый тип головной боли и головная боль с измененными характеристиками и без изменений анализировались по отдельности. Также указывали тип головной боли (мигрень, головная боль напряжения, кластерная боль, мигренеподобная головная боль, головная боль по типу напряжения, громкоподобная головная боль и др.).

Кроме того, в стандартизированные опросники вносили данные обследований (результаты МРТ/КТ головного мозга с детальным описанием инфаркта мозга, данные ультразвукового исследования магистральных артерий головы, сердца, электрокардиограммы (ЭКГ), в том числе суточный мониторинг ЭКГ, лабораторные исследования и др.), консультации специалистов (кардиолога, сосудистого хирурга и др.), предшествующее и текущее лечение.

Оценивалось наличие возможных факторов, связанных с развитием головных болей до инсульта, при инсульте и после инсульта, в сравнении с группой пациентов с инсультом, не имеющих головную боль. Факторы были отобраны с учетом проведенных нами предыдущих исследований и имеющихся литературных данных: женский пол, курение, употребление слабых алкогольных напитков и крепких алкогольных напитков, повышенный индекс массы тела (ИМТ > 25), низкая физическая активность (менее 30 мин. физических упражнений в неделю), семейный анамнез инсультов, тяжелая физическая нагрузка, психологический стресс, перегрузка на работе, недостаточный сон (6 и менее часов за ночь не менее трех раз в неделю), недавний гипертонический криз, клинические признаки острой вирусной инфекции, зафиксированный на ЭКГ приступ аритмии, перегревание (баня, сауна), наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, мигрени, головной боли напряжения, атеросклероза магистральных артерий головы и других заболеваний.

Для анализа взаимосвязи между головной болью в начале инсульта и клиническими характеристиками пациентов проводилась оценка следующих факторов: оценка по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National institutes of health stroke scale — NIHSS), тип инсульта (классификация Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment — TOAST), локализация острого симптоматического инфаркта головного мозга, размер инфаркта, пораженный сосудистый бассейн (передние отделы, вертебрально-базилярный бассейн), сторона головной боли и сторона инфаркта головного мозга.

Определения и диагностические критерии головных болей, связанных с ишемическим инсультом

Все головные боли диагностировались в соответствии с Международной классификацией головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3).

Сторожевая головная боль определялась как головная боль, возникшая впервые в течение 7 дней до инсульта (новый вид головной боли) или головная боль с изменением характеристик (усиление и учащение приступов головной боли, присоединение новых сопровождающих симптомов, которых не было ранее, в том числе фото- и фонофобии, тошноты и рвоты, изменение локализации и стороны боли, а также продолжительности приступов и отсутствие эффекта препаратов для купирования боли).

Головными болями в начале инсульта считались головные боли, возникшие в течение 24 часов с момента начала инсульта. К ним относился новый тип головной боли и головная боль с измененными характеристиками. При наличии фенотипических признаков мигрени или головной боли напряжения такая головная боль называлась мигренеподобной или по типу головной боли напряжения в соответствии с общепринятыми критериями МКГБ-3, поскольку они были вторичными по отношению к инсульту.

Персистирующая головная боль после ишемического инсульта определялась согласно МКГБ-3 как головная боль, возникшая вследствие перенесенного ишемического инсульта, которая продолжалась не менее 3-х месяцев.

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) диагностировалась при наличии злоупотребления анальгетиками/триптанами: использование простых анальгетиков для купирования боли (≥ 15 дней в месяц) или триптанов и/или комбинированных анальгетиков ≥ 10 дней в месяц в течение > 3 месяцев.

Методология разработки диагностических критериев сторожевых головных болей и головных болей, связанных с инсультом

Были фиксированы время и дата начала различных головных болей в течение недели до инсульта, время возникновения головных болей при развитии инсульта и время начала инсульта. Головные боли были разделены на три группы: головная боль нового типа, предыдущая головная боль с измененными характеристиками и предыдущая головная боль без изменения характеристик. То же самое было сделано в отношении головных болей у пациентов контрольной группы в течение одной недели до поступления в стационар и во время поступления.

При сравнительном анализе головных болей было выявлено, что в контрольной группе преобладали предыдущие головные боли без изменения характеристик, не было пациентов с новым типом головных болей и крайне мало пациентов имели головную боль с измененными характеристиками в течение семи дней до поступления и в течение 24 часов после поступления. У

больных с инсультом в течение недели до его развития и в день инсульта преобладали головные боли нового типа и головные боли с измененными характеристиками. Оба вида этих головных болей относились к головным болям, связанным с инсультом, и использовались для тестирования существующих диагностических критериев и их модификации, а также для разработки новых диагностических критериев сторожевой головной боли. Наша задача заключалась в том, чтобы критерии точно характеризовали головные боли, возникшие в течение недели до ишемического инсульта и в момент инсульта, и содержали отличительные от контроля характеристики.

Методы статистической обработки данных

Статистический анализ проводился с помощью программ Stata (версия 14.0) и Microsoft Excel (2014). Основные сравнения проводились между пациентами с ишемическим инсультом и контрольной группой и между пациентами с головными болями (сторожевой, в день инсульта и персистирующими головными болями) и без головной боли. Для количественных переменных были рассчитаны средние значения, а для качественных — проценты (долевое отношение). Однофакторный анализ проводился с целью выявления статистических различий между исследуемой и контрольной группами с применением соответствующих статистических критериев. Также были рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для сравнения качественных переменных между группами использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Для оценки количественных параметров использовался тест Шапиро-Вилка (когда количество исследуемых было меньше 50) или тест Колмагорова-Смирнова (когда количество исследуемых было больше 50). При вычислении критерия хи-квадрата, если ожидаемое число по крайней мере в одной ячейке было меньше 10, применялась поправка Йейтса, что снижало вероятность ошибки первого типа, т.е обнаружение различий там, где их нет. Также, если ожидаемое число по крайней мере в одной ячейке было меньше 5, то применялся точный критерий Фишера.

Статистически достоверные различия между частотой триггерных и вероятных факторов риска между пациентами с головной болью и без нее оценивались с помощью непарного t-критерия и критерия хи-квадрат. При этом различия считались статистически значимыми при наблюдаемом значении двухстороннего критерия, меньшего уровня значимости, равного 0,05.

Кроме того, производился многофакторный регрессионный анализ (логит-регрессия) для определения факторов риска в совокупности, то есть при прочих равных условиях. Статистически значимые переменные ($p < 0,05$ и $ОШ > 1$) включались в многофакторные модели для определения их независимой значимости после корректировки на наличие всех других переменных. Эти факторы анализировались у пациентов с инсультом при наличии и отсутствии головной боли.

Тест Хи-квадрат Пирсона или точный тест Фишера проводился для сравнения качественных переменных в зависимости от размеров группы. Т-тест Стьюдента и критерий суммы рангов Вилкоксона применялись для непрерывных переменных.

Необходимый размер выборки было невозможно подсчитать, т.к. не было известных данных о сторожевой головной боли при ишемическом инсульте. Оказалось, что нашего материала было достаточно для получения достоверных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Сторожевые головные боли до развития инсульта

На основании сравнения встречаемости различных видов головных болей, возникающих в течение 7 дней до инсульта, с головными болями в контрольной группе (в течение 7 дней до госпитализации) были выявлены статистически значимые различия (Рисунок 2).



Рисунок 2 — Виды головных болей в течение 7 дней до ишемического инсульта (значение p рассчитывалось в сравнении с контрольной группой)

Головные боли без изменения характеристик преобладали в контроле (5,2 %), у больных до развития инсульта они выявлены лишь в 2,4 % случаев. Новый вид головной боли (преимущественно мигреноподобная боль) возникал только в течение недели до развития инсульта и не встречался в контрольной группе ($p = 0,004$). Головная боль с измененными

характеристиками (преимущественно по типу головной боли напряжения) также встречалась значительно чаще у пациентов до развития инсульта ($p < 0,001$). Поэтому эти два вида головных болей имеют причинно-следственную связь с инсультом и относятся к сторожевой головной боли. Всего сторожевую головную боль имел 81 пациент (14,7 %) из 550. Эта группа включала 52 женщины (средний возраст 66,0 лет) и 29 мужчин (средний возраст 55,9 года). Головная боль возникала за 60 минут–10 часов до инсульта у 23 (28,4 %) пациентов; за 1–2 дня до инсульта — у 26 (32,1 %) пациентов; у всех остальных головная боль возникала за 3–7 дней до инсульта. Продолжительность сторожевой головной боли у большинства больных (69,1 %) была в пределах 24 часов, у 19,7 % — до 48 часов, у 8,6 % — до четырех дней, у 2,5 % — до трех недель. У 30,9 % пациентов сторожевая головная боль сохранялась и в момент начала инсульта.

Приступ аритмии в течение 7 дней до инсульта ($p = 0,04$; ОШ 2,3; 95% ДИ 1,1-4,8) был единственным триггером, статистически значимо связанным со сторожевой головной болью, по сравнению с пациентами без сторожевой головной боли.

В МКГБ-3 отсутствуют диагностические критерии сторожевой головной боли. На основании анализа характеристик сторожевой головной боли впервые разработаны ее диагностические критерии, используя принципы создания диагностических критериев для вторичных головных болей МКГБ, основным условием которых является наличие диагностированного заболевания, вызвавшего вторичную головную боль. Поэтому на данном этапе диагноз сторожевой боли может быть поставлен только ретроспективно, но эти данные могут быть использованы для последующего совершенствования критериев и их тестирования в проспективных исследованиях на новых когортах пациентов.

На основании полученных данных мы разработали диагностические критерии сторожевой головной боли до ишемического инсульта:

А. Любая головная боль, отвечающая критериям В и С.

В. Диагностирован ишемический инсульт.

С. Доказательства причинно-следственной связи, продемонстрированные хотя бы одним из следующих подкритериев:

1) в течение одной недели до ишемического инсульта развилась головная боль нового типа, которой раньше никогда не было;

2) в течение одной недели до ишемического инсульта возникла предыдущая головная боль с измененными характеристиками (учащение и усиление приступов, большая длительность, появление новых сопровождающих симптомов, отсутствие эффекта от обезболивающих препаратов).

Д. Головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Головная боль при впервые развившемся инсульте

При анализе распространенности первичных головных болей в течение последнего года у пациентов с инсультом в сравнении с контрольной группой не было выявлено статистически значимых различий во встречаемости мигрени (13,3 % против 8,9 %; $p = 0,1$) и головной боли напряжения (65,2 % против 70,3 %; $p = 0,06$). Однако среди женщин с инсультом встречаемость мигрени была статистически значимо выше, чем в контрольной группе: 23,0 % и 13,0 % соответственно ($p = 0,03$; ОШ = 2,0; 95 % ДИ 1,1-3,7).

Головная боль в начале ишемического инсульта присутствовала у 82 (14,9 %) из 550 пациентов с инсультом. На рисунке 3 показаны ее основные виды в сравнении с контролем. Головная боль без изменений характеристик встречалась значительно чаще в контрольной группе, а не у больных с инсультом (4,6 % и 1,1 % соответственно; $p=0,02$). Головные боли нового типа (преимущественно мигреноподобные) возникали лишь у больных при развитии инсульта ($p < 0,001$) и не обнаружены в контрольной группе. Головные боли с изменением характеристик (преимущественно по типу головных болей напряжения) встречались значительно чаще у больных с инсультом ($p < 0,009$). Эти два вида головных болей имеют причинно-следственную связь с инсультом и относятся к головным болям, связанным с инсультом.

Полученные данные позволили апробировать существующие диагностические критерии головных болей, связанных с ишемическим инсультом (шифр 6.1.1.1 в МКГБ-3). Эти критерии постулируют, что только новый тип головной боли связан с ишемическим инсультом. Однако, по данным нашего исследования, к ним относятся также головные боли с измененными характеристиками. Поэтому мы считаем необходимым включить их в модифицированные критерии.



Рисунок 3 — Виды головных болей при впервые возникшем ишемическом инсульте (значение p рассчитывалось в сравнении с контрольной группой)

Кроме того, в существующих диагностических критериях неясно, что означает «очень тесная временная связь головных болей с инсультом». Мы предлагаем определить это так: «в течение 24 часов с момента возникновения других симптомов и/или клинических признаков ишемического инсульта», так как все головные боли нового типа и 47 % головных болей с измененными характеристиками развились в течение одного часа от начала инсульта, а у остальных больных головные боли с измененными характеристиками возникли в течение 24 часов после инсульта.

Фраза подкритерия С1 «головная боль привела к диагнозу ишемический инсульт» не имеет смысла в этих критериях, поскольку такие головные боли относятся к сторожевым головным болям, которые должны иметь отдельные диагностические критерии. Использование подкритерия С2 МКГБ-3 «головная боль значительно уменьшилась параллельно со стабилизацией или улучшением других симптомов, клинических или рентгенологических признаков ишемического инсульта» является излишним, поскольку все головные боли возникали в течение 24 часов. Кроме того, этот критерий трудно определить. Мы предлагаем исключить подкритерий С2.

Чувствительность существующих диагностических критериев головной боли, связанной с инсультом (МКГБ-3), составляет всего 60%. Поэтому мы предлагаем новые альтернативные критерии головной боли, связанной с ишемическим инсультом.

Альтернативные диагностические критерии острой головной боли, связанной с ишемическим инсультом:

А. Любая головная боль, отвечающая критериям В и С.

В. Диагностирован ишемический инсульт.

С. Доказательства причинно-следственной связи, продемонстрированные следующими подкритериями:

1) головная боль нового типа развилась в течение 24 часов после появления других симптомов и/или клинических признаков ишемического инсульта;

2) предшествующая головная боль с измененными характеристиками развилась в течение 24 часов после появления других симптомов и/или клинических признаков ишемического инсульта.

Д. Любое из следующего:

1) головная боль исчезла в течение трех месяцев после инсульта;

2) головная боль еще не исчезла, но три месяца еще не прошли.

Е. Головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Чувствительность альтернативных диагностических критериев составила 100 % и специфичность 97 %.

Мы проанализировали также факторы, которые были связаны с развитием головных болей при развитии инсульта. К ним относятся следующие: кардиоэмболический инсульт (26,8 %, $p = 0,002$, ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,4-4,1), инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне (26,8 %, $p = 0,01$, ОШ 2,0; 95 % ДИ 1,2-3,5), инфаркт мозжечка (14,6 %, $p = 0,02$, ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,1-4,8), инфаркты головного мозга с размером очага > 15 мм ($p = 0,03$; 95 % ДИ 1,1-2,7), неврологический статус при поступлении менее 8 баллов по шкале NIHSS (87,8 %, $p = 0,01$, ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,2-4,9), недостаточный сон (29,3 %, $p = 0,002$, ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,4-4,0) и низкая физическая активность (46,3 %, $p < 0,01$; ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,34, 4,31).

Персистирующие головные боли после впервые возникшего ишемического инсульта

Персистирующая головная боль после впервые перенесенного ишемического инсульта (шифр 6.1.1.2), определялась согласно МКГБ-3 как острая головная боль, возникшая вследствие перенесенного ишемического инсульта, которая продолжалась не менее 3-х месяцев после инсульта (Рисунок 4).

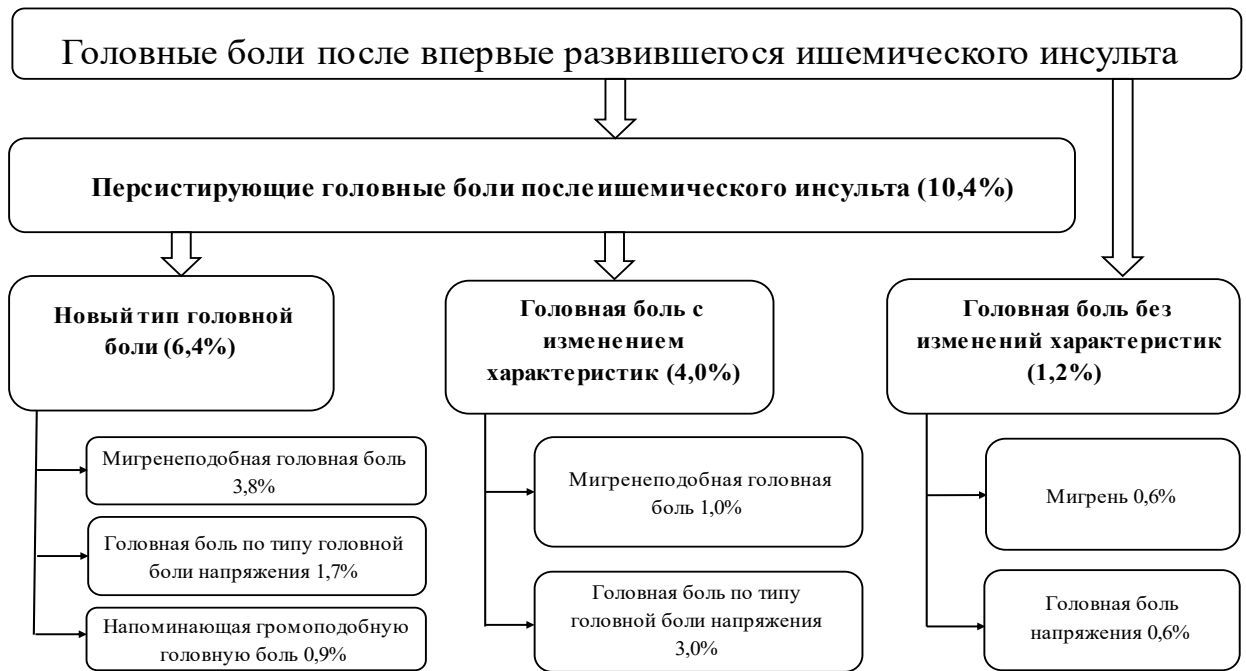


Рисунок 4 — Виды головных болей после впервые развившегося ишемического инсульта

Мы проанализировали изменение характеристик головной боли (интенсивность, сопровождающие симптомы, продолжительность, локализация, эффект от обезболивающих) в течение трёх месяцев после инсульта в сравнении с головной болью в начале инсульта. Отмечено, что сохранялись головные боли выраженной интенсивности, частоты и прежней продолжительности. В большинстве случаев персистирующая головная боль нового типа стала двусторонней (79,4 %, $p = 0,004$). В отличие от ранее проведенных исследований мы обнаружили одинаковое количество мигреноподобных (25/55) и головных болей по типу напряжения (25/55) у пациентов с персистирующими головными болями. Лекарственно-индуцированную головную боль имели 17 из 55 пациентов (30,9 %), из них 9 пациентов (16,4 %) — с персистирующей головной болью нового типа и 8 пациентов (14,5 %) — с персистирующей головной болью с измененными характеристиками. У большинства пациентов триптаны стали неэффективными после инсульта, даже если головная боль имела характеристики мигрени, т.е. была мигреноподобной, и не было их избыточного употребления ранее.

Факторы, связанные с персистирующей головной болью после впервые перенесенного ишемического инсульта, включали недостаточный сон (29,1 %, $p = 0,009$; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,2-4,3), инфаркт в мозжечке (18,2 %, $p = 0,003$; ОШ 3,0; 95 % ДИ 1,4-6,6), инсульт неустановленной этиологии (50,9 %, $p = 0,003$; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,3-4,1), неврологический статус при поступлении меньше 8 баллов по шкале NIHSS (90,9 %, $p = 0,007$; ОШ 3,4; 95 % 1,4-8,6).

ВЫВОДЫ

1. В течение недели до развития ишемического инсульта у части (14,7 %) пациентов возникают сторожевые головные боли. К ним относится новый вид головной боли (преимущественно мигреноподобная боль), не встречающийся в контроле, и головная боль с изменением характеристик, возникающая значительно чаще у пациентов с инсультом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

2. Головная боль при развитии первого ишемического инсульта встречается у 14,9 % пациентов. Новый тип головной боли и головная боль с измененными характеристиками относятся к головным болям, связанными с инсультом, и развиваются у большинства больных в течение часа после начала инсульта, у остальных — в течение 24 часов после развития инсульта.

3. Персистирующие постинсультные головные боли представляют стойкий болевой синдром с выраженной интенсивностью и частотой приступов и сохраняются ≥ 3 месяцев после ишемического инсульта у части (10,4 %) пациентов. К ним относится новый тип головной боли и головные боли с изменением характеристик. Персистирующие головные боли после инсульта характеризуются переходом односторонней головной боли в двустороннюю и развитием у трети пациентов лекарственно-индуцированных головных болей, связанных с избыточным использованием анальгетиков.

4. Единственным триггером, статистически значимо связанным ($p = 0,04$) со сторожевой головной болью, был приступ аритмии в течение 7 дней до инсульта. Головные боли при развитии инсульта ассоциированы с кардиоэмболическим инсультом ($p = 0,002$), инфарктом головного мозга > 15 мм в диаметре ($p = 0,03$), с инсультами в вертебрально-базиллярном бассейне ($p = 0,002$) и инфарктом мозжечка ($p = 0,02$), а также с небольшой степенью неврологического дефицита (менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США, $p = 0,01$). Факторы, связанные с персистирующей головной болью после первого ишемического инсульта, включали: неврологический дефицит менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США при поступлении ($p = 0,007$), локализацию инфаркта в мозжечке ($p = 0,003$), инсульт неустановленной этиологии ($p = 0,003$), недостаточный сон ($p = 0,009$).

5. Разработанные диагностические критерии сторожевых головных болей показали высокую специфичность (98 %) и чувствительность (100 %). Существующие диагностические критерии головных болей, связанных с ишемическим инсультом, были модифицированы в связи с недостаточной чувствительностью (60 %). Разработанные диагностические критерии показали более высокую чувствительность (100 %) и специфичность (97 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у пациента жалоб на интенсивные мигреноподобные головные боли, возникшие впервые, или усиление, учащение предыдущих головных болей, необходимо исключить сторожевую головную боль и использовать следующий алгоритм: проанализировать все характеристики настоящей головной боли и сравнить с головной болью, которая наблюдалась в течение года. Если при этом выявлен новый вид головной боли, возникший впервые, напоминающий мигрень, или головная боль с изменением характеристик у человека старше 50 лет, необходимо исключить вторичную головную боль, в том числе связанную с инсультом. При этом в срочном порядке необходимо провести неврологический осмотр и нейровизуализацию, а также исключить факторы риска развития инсульта, и в случае их наличия назначить соответствующее лечение.

2. Учитывая наличие приступов аритмии в течение 7 дней до инсульта как триггера сторожевой головной боли и предиктора инсульта, необходима своевременная профилактика инсульта при наличии жалоб пациента на интенсивную головную боль и перебои в работе сердца, а также проведение суточного мониторирования ЭКГ.

3. Наличие головной боли в момент развития инсульта может указывать на предположительный размер инфаркта мозга, его локализацию и вид инсульта, так как пациенты с инфарктами мозга > 15 мм, локализацией инфарктов в вертебрально-базиллярном бассейне, а также с кардиоэмболическими инсультами предрасположены к развитию головных болей и сохранению персистирующих головных болей после инсульта.

4. В случае наличия у пациента с первым ишемическим инсультом неврологического статуса менее 8 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США при поступлении в приёмный покой врачу следует подробно собрать анамнез головных болей в течение года до инсульта и в настоящий момент, назначить суточный мониторинг ЭКГ для исключения наличия фибрилляции предсердий и других нарушений ритма с целью коррекции последующего ведения пациента, своевременной диагностики головных болей, связанных с ишемическим инсультом, и профилактики развития персистирующих головных болей после инсульта, в том числе лекарственно-индуцированных.

5. В работе врача-невролога, врачей приёмного отделения и врачей других специальностей целесообразно использовать вновь разработанные критерии диагностики сторожевой головной боли и модифицированные критерии диагностики головных болей, связанных с ишемическим инсультом, которые обладают высокой специфичностью и чувствительностью.

6. При ведении пациентов после инсульта врачу следует обращать внимание на наличие мигреноподобных головных болей, возникших при развитии инсульта, имеющих выраженную

интенсивность и частоту приступов, так как это может свидетельствовать о хронизации головных болей и их неэффективном лечении.

7. В случае наличия у пациента персистирующих головных болей после инсульта врачу-неврологу или терапевту следует корректировать их лечение и купирование приступов во избежание развития лекарственно-индуцированных головных болей.

8. Практикующему врачу, занимающемуся лечением и реабилитацией пациентов после инсульта, при наличии головных болей следует акцентировать внимание пациента на факторах, ассоциированных с головной болью, таких как недостаточный сон, низкая физическая активность, избыточный прием анальгетиков, и рекомендовать коррекцию.

9. Диагностические критерии сторожевых головных болей и головных болей, связанных с ишемическим инсультом, следует тестировать в будущих исследованиях и использовать в последующих изданиях Международной классификации головных болей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Sentinel headache as a warning symptom of ischemic stroke / E. R. Lebedeva, **A. V. Ushenin**, N. M. Gurary [et al.] // **J Headache Pain**. – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 70. – Doi: 10.1186/s10194-020-01140-3. [**Scopus**]

2. Headache at onset of first-ever ischemic stroke: Clinical characteristics and predictors / E. R. Lebedeva, **A. V. Ushenin**, N. M. Gurary [et al.] // **Eur J Neurol**. – 2021. – Vol. 28 (3). – P. 852-860. – Doi: 10.1111/ene.14684. [**Scopus**]

3. Diagnostic criteria for acute headache attributed to ischemic stroke and for sentinel headache before ischemic stroke / E. R. Lebedeva, **A. V. Ushenin**, N. M. Gurary [et al.] // **J Headache Pain**. – 2022. – Vol. 23 (1). – P. 11. – Doi: 10.1186/s10194-021-01372-x. [**Scopus**]

4. Persistent headache after first-ever ischemic stroke: clinical characteristics and factors associated with its development / E. R. Lebedeva, **A. V. Ushenin**, N. M. Gurary [et al.] // **J Headache Pain**. – 2022. – Vol. 23 (1). – P. 103. – Doi: 10.1186/s10194-022-01479-9. [**Scopus**]

5. **Ушенин, А. В.** Головные боли при впервые возникшем ишемическом инсульте / **А. В. Ушенин** // **Медицинский алфавит**. – 2022. – № 1. – С. 76–77. – doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-71-77.

6. Лебедева Е. Р. Клинические характеристики персистирующих головных болей после впервые возникшего ишемического инсульта (наблюдение 529 больных) / Е. Р. Лебедева, **А. В. Ушенин**, Д. В. Гилев, Е. Олесен // **Consilium Medicum**. – 2022. – № 24 (11). – С. 823–827. – DOI: 10.26442/20751753.2022.11.201974.

7. Лебедева Е. Р. Избыточное использование анальгетиков пациентами с персистирующей головной болью после впервые возникшего ишемического инсульта / Е. Р. Лебедева, **А. В. Ушенин**, Я. А. Князева, Е. Олесен // **Эффективная фармакотерапия**. – 2022. – № 18 (33). – С. 8–12. – DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-33-8-12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

МРТ – магнитно-резонансная томография

ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение

КТ – компьютерная томография

ОШ – отношение шансов

ДИ – доверительный интервал (ДИ)

МКГБ-3 – международная классификация головных болей 3 пересмотра

ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль

ЭКГ – электрокардиограмма

NIHSS (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE) – шкала оценки тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США

TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) – классификация патогенетических подтипов ишемических инсультов